

sanguíneo Rh y el sistema de Ag. de histocompatibilidad HLA.

El locus mayor de histocompatibilidad HLA (localizado en los brazos cortos del cromosoma 6) consta al menos de 4 regiones (A, B, C, D); estas regiones codifican para Ag de membranas llamadas respectivamente A, B, C, D, a este conjunto se le llama haplotipo y se segrega como una unidad génica compuesta por varios alelos.

Pleiotropismo

Este término se refiere a la capacidad de un gen mutante o a un par de genes de producir efectos en diversos órganos y sistemas. Así, se dice que el gen responsable del síndrome de Marfan es pleiotrópico, pues causa efectos en corazón, ojo y hueso.

Herencia poligénica y multifactorial

Como ya se mencionó, la mayor parte de las características normales de la especie humana como son estatura, color de la piel, ojos, inteligencia, longevidad están dadas por más de un par de genes y se designan como “poligénicas”, sin embargo, también el medio ambiente puede influir en ellas, por lo cual se designan como “multifactoriales”; este término incluye al substrato genético y al medio ambiente.

Sólo hay un ejemplo en la especie humana

de herencia estrictamente poligénica y donde el medio ambiente parecería tener poca influencia: dos dermatoglifos.

La correlación en características de estas huellas en gemelos monocigotos es de 95 por ciento y que estas se completan en el tercer mes de vida intrauterina. Existen enfermedades multifactoriales en las cuales hay un substrato genético y un medio ambiente desencadenante. Ejemplos de estas enfermedades son la esquizofrenia, la diabetes mellitus, úlcera péptica, defectos de tubo neural y el labio hendido.

En todas estas enfermedades hay evidencia de factores hereditarios involucrados; sin embargo, su naturaleza exacta se desconoce. También hay evidencia de que factores medio ambientales pueden influir en individuos “genéticamente predisuestos”.

La investigación de estas enfermedades deberá estar encaminada a la detección de individuos genéticamente predisuestos así como al control de los factores medio ambientales desencadenantes.

Referencias

1. Stern, C.: Principles of Human Genetics. W.H. Freeman and Company. 3a. Ed. 1973.
2. Levine, L.: Biology of the Gene. The C.U. Mosby Company. 1980.
3. Egozcue V., Antich, J., Ba Llesta, F., Goyanes, V., Izquierdo, L., Tamparillas, M., Espaxs Ed. 1976.

2. Genética y cáncer

Introducción

La importancia de los eventos involucrados en la transformación de una célula normal a una neoplásica es indudable, sin embargo no se conocen con exactitud. Existen abundantes datos provenientes de estudios de carcinogénesis experimental y humana que han sido interpretados en forma muy diferente por diversos investigadores.

La primera idea relevante al respecto corresponde a Boveri quien enunció que la aberración cromosómica era un evento primario en la carcinogénesis¹ Tyser en 1916 señaló por primera vez que una “mutación somática”

era la causa del cáncer.¹ A instancias de estos dos investigadores sus ideas han sido debatidas y apoyadas a través del tiempo. Por un lado, las mitosis anormales con alteraciones en el número y morfología cromosómica son habituales en todas las neoplasias, estas aberraciones no parecerían específicas y no son constantes de tumor a tumor, salvo excepciones en que se han demostrado anormalidades cromosómicas bien definidas.² Respecto a las aberraciones cromosómicas se desconoce si representan un efecto primario o secundario a la transformación neoplásica aún en las neoplasias en las que las aberraciones cromosó-

Tabla I. Alteraciones genéticas que predisponen al cáncer

Enfermedad	Neoplasias con aumento de frecuencia
Síndrome de Down Trisomía D Klinefelter Disgenesia gonadal XY	Leucemia aguda, tumores sólidos Leucemia (aguda y crónica) Leucemia-Ca mamario Disgerminoma

micías son constantes.²

Respecto a la teoría de la "mutación somática" del cáncer, una de las implicaciones inmediatas de esta teoría es que los tumores se derivan de una sola célula y al menos en humanos se ha podido demostrar que la mayoría de las neoplasias son de origen monoclonal.^{2,3} Si se asume que una mutación en una célula puede originar cáncer, la pregunta que resulta obvia es: ¿por qué algunos tumores se heredan y otros no se heredan?³

Debido a la necesidad de sistematizar las evidencias respecto a estas dos incógnitas antes mencionadas se dividirá este resumen en tres secciones:

- I. Condiciones que predisponen al cáncer.
- II. Marcadores citogenéticos en neoplasias humanas.
- III. Neoplasias humanas con patrones de herencia mendeliana simple.

Debe señalarse que esta división tiene únicamente fines didácticos y no excluye que varios mecanismos estén involucrados en una misma neoplasia.

I. Condiciones que predisponen al cáncer

- a) Aneuploidias.
- b) Síndromes por inestabilidad cromosómica.
- c) Inmunodeficiencias.

a) *Aneuploidias*

La observación de que las células malignas presentan con mucha frecuencia aneuploidia

sugirió que estas aberraciones son muy importantes en el desarrollo de tumores.⁴ El hecho de que numerosos carcinógenos (irradiación, sustancias químicas, virus) causan aberraciones cromosómicas apoyó esta idea.⁵ La siguiente pregunta que se planteó fue si la aneuploidia representaba un fenómeno primario o secundario a la transformación maligna. Desafortunadamente aún no se tiene respuesta para esta pregunta, pero resulta interesante que en individuos con condiciones aneuploides (Tabla I) se encuentra mayor frecuencia de neoplasias. De estas entidades únicamente la disgenesia gonadal XY no presenta aneuploidia y se considera que la malignidad frecuentemente observada en estas gónadas está asociada al gen mutante responsable de la entidad.³

Se han comunicado familias en las que coexisten pacientes con síndrome de Down y Klinefelter donde en los miembros citogenéticamente normales se ha encontrado aumento de frecuencia de Leucemias.⁶ La asociación de leucemia y anormalidades cromosómicas en estas familias sugiere que existe un mecanismo común responsable de la aneuploidia y la susceptibilidad a leucemia.⁶

También se ha observado una frecuencia elevada de enfermedades autoinmunes en pacientes con aneuploidia lo cual aparentemente predispone a la mayor frecuencia de leucemias y linfomas.³

Tabla II. Síndromes por inestabilidad cromosómica

Nombre	Neoplasia asociada
Anemia de Fanconi	Leucemia
Síndrome de Bloom	Carcinoma de tubo digestivo
Ataxia, telangiectasia	Leucemia
Xeroderma pigmentoso	Neoplasia en piel

Tabla III. Inmunodeficiencias

Enfermedad	Patrón hereditario
Agamaglobulinemia (tipo Bruton)	Recesiva ligada al cromosoma X
Síndrome de Di-George	Se desconoce
Agamaglobulinemia (tipo suizo)	Autosómica recesiva o recesiva ligada al X
Deficiencia de IgA	Autosómica dominante
Enfermedad de Chediak Higashi	Autosómica recesiva

b) *Síndrome por inestabilidad cromosómica*

Los clásicos síndromes por inestabilidad cromosómica (S.E.C.) (Tabla II) son entidades que tienen en común heredarse en forma autosómica recesiva y presentar anomalías estructurales de los cromosomas.⁷ El término inestabilidad se refiere a rupturas cromosómicas y configuraciones anormales.⁷

Además de una gran variabilidad en la expresión clínica, estas entidades presentan un incremento en la frecuencia de ciertas neoplasias. Las rupturas cromosómicas fueron confirmadas por un aumento de intercambio de cromátides hermanas en el síndrome de Bloom y en el xeroderma pigmentoso se ha demostrado una falla en el mecanismo de reparación ADN.^{7,8} Durante los últimos años se han descrito otras entidades en las que también se encuentra inestabilidad cromosómica; enfermedades tan disímiles como el síndrome de nevo baso celular y la poroqueratosis de Mibelli tienen en común un incremento de neoplasias y alteraciones citogénicas. En la esclerosis sistémica progresiva y la incontinencia Pigmenti aunque hay inestabilidad

cromosómica no se ha observado un aumento en la frecuencia de neoplasias.⁷

c) *Inmunodeficiencias*

El análisis de las inmunodeficiencias condicionadas genéticamente escapa de los objetivos de este resumen sin embargo, resulta claro que todas ellas (Tabla III), tienen un patrón de herencia mendeliano simple, y que la frecuencia de neoplasias en niños y jóvenes preferentemente leucemias y linfomas es 10,000 veces mayor que la población normal.⁹

Podría especularse que un aparato inmunocompetente deficiente es incapaz de eliminar células neoplásicas sin embargo no se sabe la causa de la transformación neoplásica.

II. Marcadores citogenéticos en neoplasias humanas

El advenimiento de técnicas de bandeado cromosómico de alta resolución han permitido la detección de aberraciones cromosómicas específicas en algunas neoplasias humanas.

La Tabla IV muestra los hallazgos citogenéticos asociados con leucemias; el mejor co-

Tabla IV. Neoplasias con alteraciones cromosómicas específicas

Tipo	Ateración citogenética
Leucemia granulocítica crónica	t (9; 22)
Leucemias mieloblásticas	
Mieloblástica	t (8; 21)
Mieloblástica	t (9; 22)
Promielocítica	t (15; 17)
Mieloblástica	-7
Mielomonoblástica	t (?; 11)
Leucemia linfoblástica	
Células nulas	t (4; 11)
	t (9; 22)
Células B	t (8; 14)

Tabla V. Neoplasias con alteraciones cromosómicas específicas

Tipo	Alteración citogenética
Linfoma no-Hodgkin	t (8; 14)
Burkitt africano y no africano	t (1; 14)
Otros linfomas	t (8; 14)
	t (10; 14)
	t (11; 14)
	t (14; 14)
	t (18; 14)

Yunis, J., 1981.

nocido es el Cromosoma Filadelfia asociado con leucemia granulocítica crónica.¹⁰ Este es un cromosoma 22 que se rompe generalmente en la banda q11 y el segmento distal a la ruptura se trasloca en la mayoría de los casos a la porción distal del cromosoma 9; los pacientes que presentan este cromosoma tienen mejor pronóstico ya que responden a la quimioterapia y sobreviven por más tiempo.¹¹ Las leucemias agudas no linfoblásticas (mieloblásticas) se han subdividido en varios subgrupos debido a las diferentes aberraciones cromosómicas observadas así como a su evolución clínica (Tabla IV). Yunis ha observado que 100 por ciento de los pacientes con este tipo de leucemia presentan aberraciones cromosómicas.¹²

Una tercera parte de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica, presentan aberraciones cromosómicas (Tabla IV), y este hallazgo se correlaciona con un mal pronóstico, pobre respuesta a la quimioterapia y sobrevida corta.

Los linfomas se han asociado con diversas anomalías citogenéticas (Tabla V). Una alteración constante es la presencia de un segmento extra (q+) en el cromosoma 14 que es el

producto de una translocación con diferentes cromosomas. Evidentemente estos hallazgos permitirán una reclasificación de estas neoplasias, que a semejanza de las leucemias permita un pronóstico más exacto.¹³

A pesar de las serias limitaciones técnicas para el análisis citogenético de las células de tumores sólidos algunos se han asociado con aberraciones cromosómicas específicas (Tabla IV).¹⁴

El más espectacular de ellos es el retinoblastoma, neoplasia que se presenta al menos en tres diferentes grupos de pacientes: 1) en forma esporádica, generalmente unilateral (50 por ciento de los casos), 2) en forma familiar y con un patrón de herencia autosómica dominante generalmente bilateral,¹⁴ (50 por ciento de los casos) y 3) 1 por ciento de los casos de retinoblastoma se presenta en pacientes con retraso mental y anomalías somáticas en los que se observa delección parcial del brazo largo del cromosoma 13 (13q—) en todas las células del organismo. Esta misma anomalía cromosómica se ha encontrado frecuentemente en las células tumorales de casos familiares y esporádicos.^{14,15} Estas observaciones sugieren que probablemente el mismo gen

Tabla VI. Neoplasias con alteraciones cromosómicas específicas

Tipo	Alteración citogenética
Cistadenocarcinoma papilar del ovario	t (6; 14)
Tumor mixto de parótida	t (3; 8)
Meningioma	del 22q
Retinoblastoma	del 13q14
Tumor de Wilms y aniridia	del 11q13

Yunis, J., 1981.

Tabla VII. Enfermedades neoplásicas autosómicas dominantes

Enfermedad	Neoplasias	Referencias
Neoplasia endócrina múltiple tipo I	Tumores en hipófisis, paratiroides, páncreas	19
Neoplasia endócrina múltiple tipo II	Ca-medular de tiroides, feocromocitoma, hiperparatiroidismo	20
Neoplasia endócrina múltiple tipo III	Ca-medular de tiroides, feocromocitoma, neurofibromas mucosos	21
Neoplasia endócrina múltiple tipo IV	Adenoma hipofisiario, quimiodectoma bilateral de cuerpo carotideo, amiloidosis generalizada	22
Carcinoma mamario asociado con otras neoplasias	Ca-mamario, sarcomas, leucemia, tumores del S.N.C.	23
Retinoblastoma	Retinoblastoma	15
Neurofibromatosis familiar	Sarcoma, neuroma del acústico	24
Esclerosis tuberosa	Astrocitomas, glioblastomas	25
Poliposis familiar tipo I	Adenocarcinoma sólo en colon	26
Poliposis familiar tipo II (síndrome de Peutz-Jeghrs)	Adenocarcinoma del duodeno, colon, ovario	27
Poliposis familiar tipo II (síndrome de Gardner)	Adenocarcinoma del colon, intestino, estómago	28
Síndrome nevasocelular	Carcinomas basocelulares, meduloblastomas	29

está afectado en los pacientes con retraso mental y anormalidades somáticas así como los pacientes que presentan únicamente retinoblastoma y probablemente su locus esté situado muy cercanamente al sitio de ruptura o sea en la porción media de la banda 13q14.^{15,16}

El tumor de Wilms puede presentarse en forma aislada o asociado a distintas alteraciones somáticas (aniridia, hemihipertrofia, macroórganos). Ambas condiciones pueden ser esporádicas o familiares. En 1 por ciento de los casos el tumor de Wilms se asocia con aniridia y en estos pacientes se ha encontrado una delección intersticial del brazo corto del cromosoma 11 (Tabla VI) generalmente esta asociación es esporádica; sin embargo, se han

comunicado dos familias donde se han observado varios miembros afectados con el síndrome y donde la delección del cromosoma 11 se ha segregado a través de portadoras asintomáticas de la translocación.¹⁸ Se ha sugerido que probablemente los genes o el gen para el tumor de Wilms se encuentre en esta región del cromosoma 11.

Aún no se ha confirmado el mismo hallazgo citogenético en células tumorales.¹⁸

Los tumores sólidos que se ilustran en la Tabla VI han sido asociados con anormalidades cromosómicas en las células neoplásicas.¹⁴ Evidentemente el avance metodológico en citogenética ha permitido reclasificar a las neoplasias y abrir un capítulo interesante en el estudio de su patogénesis ya que la observa-

ción de aberraciones cromosómicas constantes permiten especular sobre los sitios específicos de genes productores de neoplasias.¹⁴

III. Neoplasias humanas con patrón de herencia mendeliana simple

Muchas neoplasias que se presentan en adultos y niños tienen agregación familiar.¹⁻³ Si bien para casi todos los tumores esporádicos se ha comunicado una forma familiar esta última fracción es pequeña.

Existen numerosas neoplasias en las cuales hay un patrón de herencia mendeliano simple. En la Tabla VII se muestran algunos síndromes familiares neoplásicos con un patrón autosómico dominante. Estas entidades ilustran síndromes bien delineados en los que es factible establecer riesgos de recurrencia específicos. Lynch y cols.² refieren que en un estudio de 5,000 pacientes consecutivos que acudieron a una clínica oncológica, el 50 por ciento tenían antecedentes familiares de neoplasias, en una tercera parte de este grupo un familiar de 1er. grado era el afectado, en el 20 por ciento había 2 parientes afectados y en el 7 por ciento más de dos parientes.²

Estos hallazgos sugieren que al menos hay un "genotipo que predispone el cáncer en algunas familias".

La investigación de estos factores genéticos ha sido muy discutida durante los últimos años. Los estudios de carcinogénesis experimental y los estudios epidemiológicos de neoplasias humanas han apoyado el modelo de iniciación-promoción enunciado por Berenblum y Shubk en 1947,³⁰ que sugiere que la transformación neoplásica ocurre al menos por dos eventos consecutivos. Este concepto fue debatido por diferentes investigadores.³¹⁻³³ Knudson y cols.¹⁶ han propuesto con base en diversas evidencias experimentales, epidemiológicas y utilizando modelos matemáticos que algunas neoplasias humanas hereditarias son el resultado de dos eventos, una mutación germinal seguida de una mutación somática. En los tumores no hereditarios ambos eventos acontecen en una célula somática, de ahí que no sean transmitidos.³⁴ Evidentemente existe gran controversia para la identificación y estudio de individuos de alto riesgo de padecer

neoplasias proveerá una mejor comprensión de la interacción de herencia-medio-ambiente en la carcinogénesis humana.



Bibliografía

1. Knudson, A.G., Strong, L., Anderson, E.: *Heredity and Cancer in Man*. Steinberg, A., Bearn, A., eds. Progress in Medical Genetics. Vol. IX Grune-Stratton. 113-159, 1973.
2. Knudson, A.G.: *Genetics and etiology of Human Cancer*. In: Harris H., Hirschhorn K., eds. Advances in Human Genetics. Vol. 8. Nueva York. Plenum. 1-66, 1977.
3. Lynch, H., Guirgis, H., Lynch, P., Lynch, J., Harris, R.: *Familial Cancer Syndromes: A Survey* Cancer 39: 1867-1881, 1977.
4. Ohno, S.: *Genetic implication of Karyological-Instability of Malignant Somatic Cells*. *Physiol. Rev.* 51: 496-527.
5. Nochols, W.W.: *The Role of Viruses in the Etiology of Chromosomal Abnormalities*. *Am. J. Hum. Genet.* 18: 81-92, 1966.
6. Miller, R.V.: *Downs Syndrome other Congenital Malformation and Cancers among sibs of Leukemic Children*. *New. Eng. J. Med.* 268: 393-401, 1963.
7. Sandberg, A.A.: *The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia*. Elsevier, Nueva York. Pág. 152, 1980.
8. Festa, R.S., Meadows, At., Boshes R.A.: *Leukemia in a Black Child with Bloom's Syndrome*. *Cancer*, 44: 1507-1510, 1979.
9. Gatti, R.A., Godd, R.A.: *Ocurrence of Malignancy in Immunodeficiency diseases*. *Cancer* 28: 89-98, 1971.
10. Rowley, J.D.: *A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous Leukemia*. *Nature* 243: 290-293, 1973.
11. Golomb H.M., Rowley J.D.: *Significance of Cytogenetic Abnormalities in Acute Leukemias*. *Hum Pathol.* 12:6515, 1981.
12. Yunis, J., Bloomfield, C., Ensrud, K.: *All patients with acute non Lymphocytic Leukemia May have a Chromosomal Defect*.
13. Sandberg, A.A.: *Chromosome Changes in the Lymphomas*. *Hum Pathol.* 12: 6-531, 1981.
14. Yunis, J.J.: *Specific Fine Chromosomal Defects in Cancer: An Overview*. *Hum Pathol.* 12: 6-503, 1981.
15. Moolgaukar, S., Knudson A.: *Mutation and Cancer: A model for Human Carcino-Genesis*. *J.N.C.I.* 66: 1037-1052, 1981.
16. Knudson, A., Hethcote, H., Brown, B.: *Mutation and Child hood Cancer: A probabilistic model for the incidence of Retinoblastoma* *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 72: No. 12: 5116-5120, 1975.
17. Breslow, N., Beckwith, B.: *Epidemiological features of Wilms Tumor. Results of the National Wilms Tumor Study*. *J.N.C.I.* 68 No. 3:429-436, 1982.
18. Yunis, J., Ramsay, N.: *Familial Occurrence of the Aniridia Wilms Tumor Syndrome with deletion*. 11 p: 13-14.1 *J. of Pediatrics* 96: 1027-1030, 1980.
19. Ballard, H.S., Frame, B.: *Familial Multiple Endocrine Adenomapeptic Ulcer*. *Complex Medicine* 43: 481-516 m. 1964.
20. Keiser, H.R., Beaven M.A., Doppman J., Wells S. *Sipple's Syndrome*. *Ann. Intern. Med.* 78: 561-579, 1973.
21. Schimke, N.: *Multiple Mucosal Neuromata Syndrome*. In *Skin, Heredity and Malignant Neoplasm*. New York, Medical Examination Publishing Co. p. 208-219, 1972.
22. Larraza, O., Albores-Saavedra, J., Benavides, G., Krause, L., Pérez-Morizaldi, Ginzo, A.: *Multiple En-*

Sección especial (concluye)

- dochrine Neoplasia*. Am. J. Clin. Pathol. 78: 527-532, 1982.
23. Lynch, H.T., Krush, A.J., Lemon, H.M.: *Tumor variation in families with breast Cancer*. J.A.M.A. 222: 1631-1635, 1972.
24. Sands, M.J., Mc Donogh, M.T., Co. Hen, A.M., Rutenberg, H.L.: *Fatal Malignant Degeneration in Multiple Endocrine Neurofibromatosis*. J.A.M.A. 233: 1381-1382, 1975.
25. Willson, J. Carter, C. *Genetics of Tuberosc Sclerosis*. Lancet II; 340, 1978.
26. Asman, H.B., Pierce, G.R.: *Familial Multiple Polyposis*. A. Statistical Study. Cancer 25: 972-981, 1970.
27. Mc. Allister, A.J., Hicken, N.F., Latimer, R.G.: *Seventeen Patients with Peutz-Joghers*. Am. J. Surg. 114: 839-843, 1967.
28. Danes, B.S.: *The Gardner Syndrome*. Cancer 36: 2327-2333, 1975.
29. Gorlin. R.J., Goltz, R.W.: *Multiple Nevoid Basal-cell epithelioma*. New. Eng. J. Med. 262: 908-912, 1960.
30. Berenblum, J., Shubik, P.: *A new quantitative approach to the Study of the Stages of Chemical Carcinogenesis in the Mouse's Skin*. Br. J. Cancer 1: 383-391, 1947.
31. Nordling, C.O. *A new theory on the Cancer inducing Mechanism*. Br. J. Cancer 7: 68-72, 1953.
32. Armitage P., Doll, R.: *The age-distribution of Cancer a Multistage Theoyr*. Br. J. Cancer 8: 1-12, 1954.
33. Cook, P.J., Doll, R., Fellingham, S.A.: *A Mathematical model for the age distribution of Cancer in man*. Inst. J. Cancer 4: 93-112, 1969.
34. H. Moo Suresh, Lgaukbr, Knudson, Alfred.: *Mutation and Cancer: A model for Human Carcinogenesis*. J.N.C.I. 66: 1037, 1981.

